



Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca  
**Universidad** Zaragoza

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Trabajo Fin de Grado



---

IMPACTO DEL MICROBIOMA  
INTESTINAL Y LOS PROBIÓTICOS EN  
LA OBESIDAD Y LA DIABETES:  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

THE IMPACT OF GUT MICROBIOME AND PROBIOTICS ON OBESITY  
AND DIABETES: BIBLIOGRAPHICAL REVIEW



Autora del trabajo

Laura Marcela Orozco Sterling

---

Tutor: Carlos Gil Chueca

Área de Conocimiento: Enfermería

---

Fecha de presentación: 14 de Septiembre de 2020, Huesca

## RESUMEN

Tanto en estudios experimentales en animales como observacionales en humanos se ha objetivado que la composición de la microbiota intestinal difiere en personas obesas frente a delgadas, y en diabéticos frente a no diabéticos. Los cambios en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal por la administración de nutrientes con propiedades prebióticas o con probióticos podría modular la expresión de genes y el metabolismo del huésped a múltiples niveles, por lo que podrían ser considerados como coadyuvantes de otros tratamientos, llegando incluso a contrarrestar las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y a la diabetes.

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una búsqueda bibliográfica con suficiente evidencia científica que aporte información sobre el impacto que ejercen los probióticos y la microbiota intestinal en enfermedades como la obesidad y la diabetes, a través de diferentes mecanismos tales como el control de la glucemia o la modulación de la saciedad. Para ello se ha seguido una metodología apropiada en la búsqueda y selección de los artículos, y así obtener la información más actualizada y relevante que muestre las contribuciones de la microbiota intestinal en la génesis y/o evolución de estas enfermedades.

En este sentido hay estudios como el *Proyecto del Microbioma Humano* y el *MetaHIT (European Union Project on Metagenomics of the Human Intestinal Tract)*, donde tratan de conocer los mecanismos que podrían estar implicados en el desarrollo de la obesidad y otras enfermedades de alta prevalencia; además de encontrar asociaciones entre los microorganismos que habitan el intestino, el estado de salud y la enfermedad.

## **ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
1.1. Prebióticos	4
1.2. Probióticos	5
1.3. Microbiota intestinal	6
1.4. Obesidad	8
1.4.1. Obesidad y microbiota intestinal	10
1.5. Diabetes	12
1.5.1 Diabetes y microbiota intestinal	12
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>15</b>
<b>4. RESULTADO Y DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
4.1. Vínculo entre microbiota intestinal, obesidad y diabetes tipo 2	17
4.2. Vínculo entre microbiota intestinal y diabetes tipo 1	23
4.3. Probióticos en la obesidad y la diabetes tipo 2	28
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>36</b>

## ABREVIATURAS

WGO: *World Gastroenterology Organization*

OMS: Organización Mundial de la Salud

IMC: Índice de masa corporal

IEC: Célula epitelial intestinal

LPL: Lipopolisacárido

FIAF: *Fasting-induced Adipose Factor*

TLR: Receptores Toll Like

SNC: Sistema Nervioso Central

GLP-1: Peptido similar al glucagón tipo 1

GIP: Peptido insulínico

AGCC: Ácido graso de cadena corta

TMAO: Óxido de trimetilamina

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos

TLR 2: *Toll-like receptor 2*

TLR 4: *Toll-like receptor 4*

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

BB-DP: Bioreproductoras propensas a diabetes

BB-DR: Bioreproductoras resistentes a diabetes

MAPK: *Mitogen-Activated protein kinases*

LAB: Bacterias ácido lácticas

NPY: Neuropeptido Y

PYY: Péptido YY

## 1. INTRODUCCIÓN

Los prebióticos y los probióticos juegan un papel muy importante en el bienestar de la microbiota intestinal, los primeros para estimular de forma selectiva el crecimiento de bacterias beneficiosas, entre otras funciones; y los segundos reforzando la barrera intestinal disminuyendo su permeabilidad y restringiendo el transporte de sustancias nocivas, potenciando la respuesta inmune y aliviando la inflamación, etc. así una microbiota intestinal sana contribuye al mantenimiento de la salud en general.

Se ha demostrado las importantes funciones que desempeña la microbiota en el organismo del ser humano (función metabólica, de barrera intestinal, inmunomoduladora, etc.); ello ha despertado el interés por conocer cuál es el rol que desempeña la microbiota en la aparición de algunas enfermedades como la diabetes o la obesidad.

### 1.1. PREBIÓTICOS

La *World Gastroenterology Organization (WGO)* definió a los prebióticos como: “sustancias de la dieta, fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas, que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas” <sup>(1)</sup>.

Para poder referirse a un alimento como prebiótico debe cumplir los siguientes requisitos: resistir la acidez gástrica y a la hidrólisis de las enzimas digestivas; pasar por el intestino delgado sin absorberse; que las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal lo fermenten selectivamente y que sus efectos sobre la fisiología del individuo sean beneficios para la salud.

Los prebióticos son carbohidratos no digeribles que en el colon sirven como sustrato generador de energía para el microbioma que lo habita, además de proveer sustratos metabólicos y micronutrientes al huésped. Especialmente de forma selectiva, estimulan el crecimiento de determinadas bacterias beneficiosas como son las *Bifidobacterias* y los *Lactobacillos*, lo que además ocasiona una reducción de bacterias patógenas como la *Salmonella* y *Clostridium* de la microbiota del colon, siendo este hecho lo que diferencia a los prebióticos de otros carbohidratos no digeribles como la fibra alimentaria.

Los hidratos de carbono no digeribles en el colon son fermentados a ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato, y butirato, generando otros metabolitos y gases; algunos de ellos se quedan en el intestino y otros viajan por todo el organismo y producen diferentes efectos en la salud. Los ácidos grasos de cadena corta acidifican el pH intraluminal, suprimiendo el crecimiento de determinados patógenos, estimulan la motilidad, son fuente de energía para las células del colon,

influyen en la proliferación y el ciclo celular, y además poseen efecto antiinflamatorio ayudando a la diferenciación de las células T reguladoras.

La evidencia científica sobre humanos se centra en los fructanos (la inulina y los FOS), los GOS, TOS, lactulosa, fibra de avena, cebada germinada, almidón resistente, plantago ovata, betaglucano, pectina, los oligosacaridos de la leche humana (HMO) y la goma guar hidrolizada, si bien esta última por su falta de selectividad en la promoción del crecimiento bacteriano podría no considerarse “prebiótico” en sentido estricto.

Los prebióticos han demostrado constituir un vínculo importante entre nuestra alimentación, la microbiota y la salud. En esta revisión estudiaremos los prebióticos/probióticos en los que existe mayor evidencia de su relación en la prevención o tratamiento de la obesidad y la diabetes.

## 1.2. PROBIÓTICOS

La OMS define a los probióticos cómo “microorganismos vivos que cuando son administrados en la cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped”.

Existen de forma natural en ciertos alimentos, con una amplia gama de productos que en su composición contienen probióticos, como fármacos probióticos, alimentos médicos con probióticos para nutrición enteral, probióticos no orales, alimentación animal, alimentos funcionales, fórmulas infantiles, suplementos dietéticos, y hasta probióticos para la vía vaginal.

Es preciso señalar que para que un microorganismo pueda ser considerado como probiótico es necesario que los estudios se hayan realizado en humanos y que demuestren los efectos beneficiosos de las cepas concretas (especie y genero) sobre la salud del huésped; El microorganismo sea identificado en género, especie y cepa; ser inocuo, es decir, no poseer factores de virulencia y/o no producir metabolitos indeseables para el huésped; soportar ciertos factores como el grado de acidez en el estómago, las secreciones de la bilis, siendo capaces de llegar vivos con una cantidad suficiente, con capacidad para adherirse al epitelio del intestino, colonizarlo y generar el efecto deseado; los microorganismos incorporados en los productos deben tener la capacidad de resistir al procesado y conservación del producto y mantener su viabilidad durante toda la vida útil del producto.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado el efecto de ciertas bacterias de la microbiota intestinal sobre la salud; bacterias como la *Bifidobacterium lactis* y *Akkermansia muciniphila* refuerzan la barrera intestinal disminuyendo su permeabilidad y aumentando las TJ Proteins, cruciales para restringir el transporte de sustancias nocivas, además de otras como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium lactis*, *Akkermansia*, *Desulfovibrio*, que potencian la respuesta inmune y alivian la inflamación, disminuyendo el factor de necrosis tumoral, la proteína quimioatrayente de monocitos, la interleucina

y lipopolisacáridos; asimismo han demostrado otros efectos beneficiosos como reducir el apetito a través de la disminución de la grelina y a nivel de tejido adiposo, la reducción de grasa y el aumento de tejido adiposo marrón, así como disminución de los triglicéridos.

Los principales probióticos de cepa única más utilizados en estudios clínicos son los siguientes, aunque también se realizan estudios clínicos con varias cepas <sup>(2)</sup>:

-*Saccharomyces boulardii*

-*Lactobacillus rhamnosus*

-*Bifidobacterium bifidum*

-*Lactobacillus plantarum*

-*Lactobacillus sporogens*

-*Enterococcus faecium*

-*Bifidobacterium lactis*

-*Lactobacillus reuteri*

-*Lactobacillus casei*

Aunque existen muchos estudios sobre probióticos aplicados a la gastroenterología, aún hacen falta más estudios y ensayos clínicos en humanos que profundicen en otros posibles efectos que pueden tener por ejemplo en la obesidad o en la diabetes, ya que los estudios que hay algunos son en ratones y otros no son concluyentes. Desde luego que hay mucha materia por conocer en el mundo de la microbiota y su relación con los prebióticos y los probióticos.

Cabe señalar, al igual que en los prebióticos, que para poder establecer recomendaciones definitivas faltan aún muchos aspectos y factores por concretar, tales como identificar el tipo de probióticos, la dosis, las modalidades de administración y su eficacia.

En esta revisión, se estudiará la influencia de la ingesta de probióticos en forma de suplementos o alimentos funcionales en la microbiota y que beneficios acarrea sobre la obesidad y la diabetes.

### **1.3. LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Es el nombre que designa el complejo ecosistema dominado por microorganismos anaeróbicos que habitan el tubo digestivo de forma no homogénea. Más del 99,9% se encuentra en el intestino grueso, que, dado a la alta disponibilidad de nutrientes y a su pH cercano a la neutralidad, le hacen medio favorecedor para el crecimiento de bacterias.

Nuestra microbiota puede llegar a pesar hasta dos kilogramos, contiene cien billones de microorganismos, unas diez veces el de células que componen una persona adulta, dentro de las cuales

más de mil especies diferentes de eucariotas, virus y bacterias. Estos microorganismos poseen su propio genoma que incluyen a más de tres millones de genes, 150 veces más que el genoma humano.

Está compuesta predominantemente por divisiones bacterianas como *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias* en casi el 90%, y dentro de los géneros más prevalentes *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*. También, aunque en un porcentaje muy reducido por especies conocidas como las enterobacterias (*Escherinchia*, *Pseudomonas* y *Salmonella*); el resto de los microorganismos que forman parte de esta microbiota pertenecen a diversas familias en una proporción minoritaria <sup>(3)</sup>.

**Tabla 1.** Microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano <sup>(4)</sup>.

Estomago	$10^4$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Helicobacter pylori</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
Duodeno	$10^3$ - $10^4$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Staphylococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
Yeyuno	$10^5$ - $10^7$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
Íleon	$10^7$ - $10^8$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i> ) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Veillonella</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
Colon	$10^{10}$ - $10^{11}$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: <i>Actinobacteria</i> ) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Eubacterium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Fusobacterium</i> (Filo: <i>Fusobacteria</i> ) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Ruminococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )

Tinahones Francisco J. La importancia de la microbiota en la obesidad.

Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017. (Supl 8): 15-18.

A lo largo de la última década han ocurrido avances en diversas técnicas de biología molecular, que han permitido demostrar una gran variabilidad en la composición bacteriana entre distintos individuos,



es decir, cada individuo tiene su propio patrón de microbiota, como si de la huella digital se tratara, aunque esta sea una entidad cambiante y pueda ser modulada por la dieta, prebióticos, probióticos, o antibióticos.

La composición de la microbiota depende de la edad, el sexo, genética, forma de parto al nacer (colonización inicial por las bacterias vaginales al nacimiento), hábitos de higiene o el uso de antibiótico, la geografía, etnicidad, familia y es influenciada de forma determinante por factores como los patrones dietéticos y el estilo de vida, factores con posibilidad de modificar para bien o para mal.

La microbiota intestinal afecta la anatomía y fisiología del intestino, aumenta la superficie de absorción, promueve la regeneración tisular, la maduración del tejido GALT (*Gut-associated lymphoid tissue*), la motilidad intestinal y reduce de la permeabilidad; posee función metabólica, facilitando la digestión y un mayor aprovechamiento de la energía proveniente de la dieta promoviendo la adiposidad, fermentación de alimentos no digeribles, absorción de nutrientes, participa en la síntesis de vitaminas (K, B<sub>12</sub>, biotina, ácido fólico y pantoténico); actúa como barrera intestinal, produciendo moco protector para las células del intestino para defenderlo de microbios y evitando que sea colonizado por bacterias patógenas; función inmunomoduladora, que favorece el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, promoviendo la maduración de las células inmunitarias y ayudando a la destrucción de toxinas, carcinógenos o patógenos.

No hay duda de que el microbiota intestinal juega un papel muy importante no solo a nivel local sino también a nivel global en el organismo del ser humano, por ello actualmente existe un gran interés en usar dietas ricas en prebióticos que promuevan el crecimiento de un microbiota sana, para el mantenimiento de la salud en general ya que la dieta supone uno de los factores más importantes para modular el crecimiento de los microorganismos intestinales.

Los cambios en la microbiota intestinal se han asociado a muchas enfermedades. Por este motivo, en este trabajo revisaremos documentos científicos que muestren la asociación entre microbiota, la obesidad y la diabetes.

#### **1.4. OBESIDAD**

La OMS define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud <sup>(5)</sup>.

En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos; estos datos demuestran que esta enfermedad representa un serio problema

de salud pública porque es un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles y por su impacto en la morbilidad, calidad de vida y gasto sanitario.

El índice de masa corporal es un cálculo que se puede utilizar para medir la obesidad en adultos, tanto en hombres como en mujeres. Relaciona peso y talla, ofreciendo un valor aproximado y una clasificación para evaluar el estado nutricional, en la cual, las personas con un IMC mayor o igual a 30 son consideradas con obesidad.

**Tabla 2.** Índice de Masa Corporal (IMC= Kg/m<sup>2</sup>)

IMC	Clasificación
< 18,5	Peso insuficiente
18,5 – 24,9	Normopeso
25 - 26,9	Sobrepeso grado I
27 – 29,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30 – 34,9	Obesidad de tipo I
35 – 39,9	Obesidad de tipo II
40 – 49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad de tipo IV (extrema)

La obesidad es una enfermedad crónica tratable, de etiología muy compleja y multifactorial, con una combinación de causas y factores contribuyentes. La genética, factores culturales, sociales psicológicos y ambientales influyen en el desarrollo de esta enfermedad.

Los factores ambientales como la sobrealimentación y el sedentarismo han sido considerados como los que más han contribuido en los últimos años al aumento de la prevalencia de la obesidad y las enfermedades metabólicas.

Es cierta la gran influencia que tienen factores ambientales como el aumento de la ingesta y el sedentarismo. Sin embargo, en algunos estudios se observa que desde el año 1990 a la actualidad no parece que se haya seguido incrementando la ingesta calórica y el sedentarismo en nuestro entorno, y la prevalencia de la obesidad y otras enfermedades metabólicas sigue aumentando. Recientes investigaciones están apuntando hacia otros factores, tales como la microbiota intestinal, bien para prevenir su aparición o bien como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad.

### 1.4.1. OBESIDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota de sujetos con obesidad sufre cambios, generando una disbiosis intestinal en la que se da un aumento de los géneros como *Proteobacterias*, *Campylobacter* y *Shigella*, así como una disminución de *Akkermansia muciniphila*, una bacteria con actividad anti-inflamatoria y beneficiosa para la salud metabólica.

**Tabla 3.** Cambios en la microbiota intestinal asociados a la obesidad <sup>(6)</sup>.

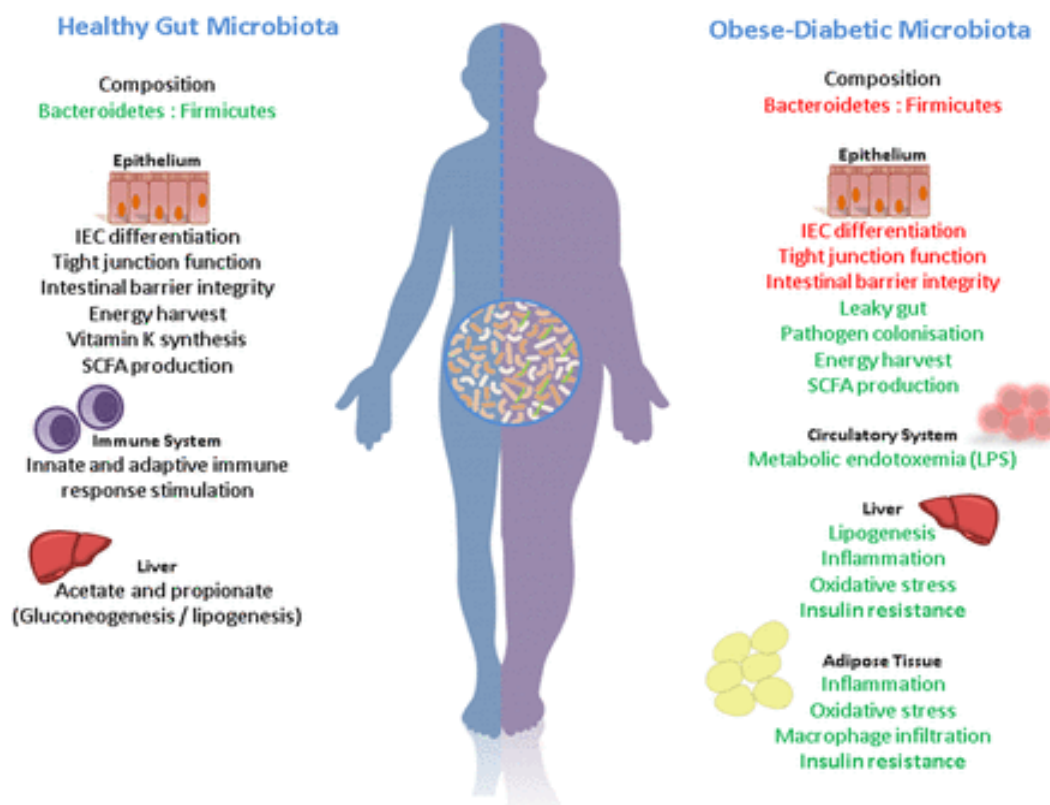
Reducción de:	Incremento de:
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Staphylococcus</i>
<i>Eubacterium rectale/Clostridium</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Coccoides</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Anaerotruncus</i>
<i>Bacteroidetes pectinophilus</i>	<i>Colihominis</i>
<i>Eubacterium siraeum</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Clostridium phytofermentans</i>	<i>Archaea</i>
<i>Faecalibacterium</i>	
<i>Roseburia sp</i>	
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	

González-Gallegos N et al. Microbiota intestinal, sobrepeso y obesidad.

Revista de Salud Pública y Nutrición. 2017; 16 (3), 23-28.

Abundante literatura científica sostiene que la obesidad tiene un componente microbiano, en el cual se genera un desequilibrio en la microbiota intestinal. Los mecanismos por los que ocurre esta relación no están del todo claros; los procesos metabólicos en los órganos periféricos que conducen a una mayor adiposidad, inflamación, estrés oxidativo, resistencia a la insulina y lipogénesis están asociados con el perfil de microbiota alterado asociado con el fenotipo obeso-diabético, IEC, célula epitelial intestinal; LPL, lipopolisacárido; AGCC, ácido graso de cadena corta (*Figura 1*).

**Figura 1.** Alteraciones composicionales y funcionales en la microbiota intestinal versus la microbiota obeso-diabética <sup>(7)</sup>.



*Patterson E et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J. 2016; 92 (1087): 286-300.*

### Microbiota intestinal anti-obesidad

El abordaje de la obesidad está cambiando, las bacterias intestinales están ganando protagonismo tras cada investigación, los investigadores buscan nuevos enfoques para prevenir enfermedades como la obesidad y patologías asociadas: el síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares etc.

Los resultados de los estudios muestran el gran impacto de algunas especies de la microbiota intestinal sobre la reducción del apetito y la grasa corporal, mejoran además el funcionamiento de la mucosa intestinal y poseen efecto antiinflamatorio; lo que finalmente conlleva a la pérdida de peso y mejora de la salud. Todo indica que la proporción de los microorganismos intestinales podría ser manipulada para generar potenciales tratamientos terapéuticos en enfermedades como la obesidad y otras enfermedades metabólicas.

## **1.5. DIABETES**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Una diabetes descontrolada causa hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas.

La Diabetes de tipo 1 se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina, se desconoce la causa y no se puede prevenir con el conocimiento actual; la diabetes tipo 2 tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física, este tipo de diabetes es en la que hay una mayor capacidad de influir en los factores causantes para prevenirla o tratarla y es además la que representa la mayoría de los casos mundiales; la diabetes gestacional corresponde a una hiperglucemia que se detecta por primera vez durante el embarazo <sup>(8)</sup>.

El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014; la prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5 en 2014 <sup>(8)</sup>. Debido al alto número de personas con esta enfermedad la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha declarado un problema de salud pública mundial.

El diagnóstico de la diabetes se puede realizar a través de exámenes de sangre, analizando la glucemia en ayunas. Los niveles entre 100 y 125 mg/dl se denominan “alteración de la glucosa en ayunas” o “prediabetes”; además, analizando la hemoglobina A1c (A1C), con resultados entre 5,7% y 6,4% el diagnóstico es de prediabetes, y si el resultado es mayor o igual a 6,5% es de diabetes. Otra prueba de detección de diabetes es la prueba de tolerancia a la glucosa oral en la que si el resultado es mayor o igual a 200 mg/dl luego de 2 horas de tomar una bebida azucarada.

### **1.5.1. DIABETES Y MICROBIOTA INTESTINAL**

Aunque la relación entre microbiota y diabetes se ha establecido para los dos subtipos de la misma, es cierto que existen estudios con mayor relevancia y evidencia científica, y son más numerosos, para la diabetes tipo 2 que para la diabetes insulino dependiente. Partiendo de lo anterior, en este trabajo se va a hacer mayor mención a la diabetes tipo 2 que a la diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que se origina por una combinación de múltiples factores, algunos de ellos no modificables como genética, edad, género, etnia, etc. y otros modificables, entre los que está la obesidad, que representa uno de los factores modificables con mayor impacto en el desarrollo de la diabetes tipo 2, debido en parte a la tendencia en las últimas décadas hacia el desequilibrio entre la ingesta y gasto energético.

Estudios de investigación muestran la influencia de la microbiota en el metabolismo glucídico, la resistencia a la insulina, y como el hecho de modular la microbiota intestinal podría influir en los niveles y efectividad de ciertas hormonas, el sistema inmunitario y el metabolismo corporal. Estudios recientes describen la disbiosis intestinal que presentan las personas con diabetes tipo 2, y cómo las proporciones de *Firmicutes* y cepas del género *Clostridium* estaban significativamente reducidas en comparación con el grupo control; *Clostridium coccoides*-*Eubacterium rectale* concretamente se correlacionó positiva y significativamente con la concentración de glucosa en el plasma, con lo que las secuencias bacterianas específicas para la diabetes tipo 2 se pueden considerar como firmas del síndrome hiperglucémico <sup>(3)</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo fundamental de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica, con suficiente evidencia científica, que nos permita analizar y valorar la contribución y el impacto que los probióticos tienen, tanto en el control glucémico como en la modulación de la saciedad.

Para conseguir el objetivo principal, se han planteado los siguientes objetivos secundarios:

- Analizar la relación existente entre el microbioma intestinal, la obesidad y la diabetes.
- Analizar el efecto del consumo de probióticos en las personas con obesidad y/o diabetes.

### 3. METODOS Y MATERIALES

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos médicas como “*pubmed*”, “*medline*”, “*Science Direct*”, “*Cochrane library*”, “*Dialnet*”, etc., así como revisión en diferentes revistas científicas como “*Microbial Biotechnology*”, “*Nature*”, “*Scielo*”, “*Nutraceuticals Wordl*” y “*Nutrición Hospitalaria*”.”.

Se utilizaron palabras clave como “*probióticos*”, “*obesidad*”, “*diabetes*” y “*microbiota intestinal*”; esta búsqueda arrojó demasiados estudios relacionados con otros temas; con lo que se decidió ser más específicos en la búsqueda utilizando palabras como “*probiotics*” “*gut microbiota and obesity*”, “*gut micobiota and diabetes*”, “*effects of probiotics on obesity*” y “*effects of probiotics on diabetes*”.

Se delimitaron los años de publicación desde el 2000 hasta el 2020, y se observó que en la primera década existían muy pocos estudios sobre la microbiota intestinal relacionada con estas enfermedades; además, se observó un aumento importante de publicaciones a partir del año 2014 con una tendencia creciente hasta la actualidad, por lo que finalmente se ha decidido delimitar los años entre el 2008 y 2020.

Con el fin de obtener la máxima cantidad de estudios en la opción de filtraje, se seleccionó “*human*” y “*Other Animals*”, además se filtró seleccionando *Clinical Trial*, *Meta-analysis*, *Randomized Controlled Trial*. Otros artículos que también fueron utilizados se encontraron a partir de la bibliografía de algunos artículos obtenidos en la búsqueda principal.

Para ir seleccionando los artículos de la búsqueda se dividió la selección en tres etapas:

ETAPA 1: Se realiza la búsqueda con las palabras clave y se leen solo el título de todos los resultados y se van seleccionando los que según el título podrían tener más relación con el tema en cuestión.

ETAPA 2: En artículos que se eligieron anteriormente solo por título, se lee el *abstract* de todos los artículos y se van escogiendo los que según título y *abstract* pueden ser de interés para incluir en esta revisión.

ETAPA 3: En esta etapa ya tenemos información más concreta, entonces se lee el artículo completo de los estudios seleccionados en la etapa anterior.

ETAPA 4: Se decide cuáles se van a incluir en esta revisión, según interés, relevancia y peso de la información encontrada en *PubMed* y otras bases de datos científicas.



*Tabla 4. Selección de artículos según las diferentes etapas de búsqueda.*

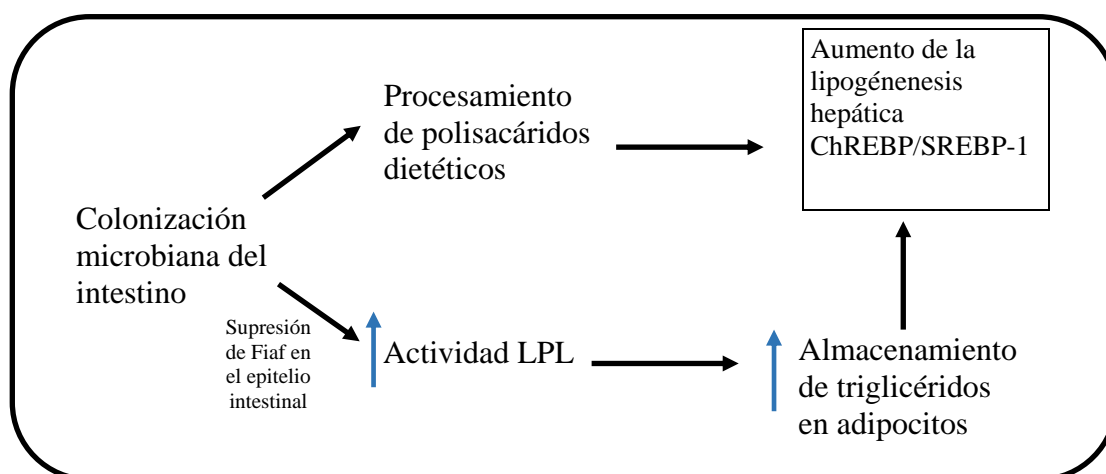
<b>Palabras clave</b>	Nº de artículos introduciendo palabras clave	Nº artículos seleccionados en función del título	Nº de artículos seleccionados leyendo el resumen	Nº de artículos de mayor interés para realizar el trabajo
Gut microbiota and obesity (2008-2020)	161	56	28	10
Gut microbiota and diabetes (2011-2020)	128	36	15	8
Effects of probiotics on obesity and diabetes (2008-2020)	272	84	39	23

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. VÍNCULO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL, OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2.

Recientes investigaciones se han centrado en estudiar la influencia de la microbiota intestinal como un importante factor en el desarrollo de la obesidad y su tratamiento. Se postula que debido al cambio ocurrido en las últimas décadas en factores ambientales, como el estilo de vida y cambios en la alimentación, que están produciendo un desequilibrio entre la energía ingerida y la actividad física, podría conllevar a una disbiosis en la microbiota intestinal con tendencia a favorecer el desarrollo de la obesidad. Se ha demostrado en ratones obesos que la microbiota conduce al huésped a aumentar la producción hepática de triglicéridos y promueve una mayor absorción de monosacáridos por el intestino; en este estudio se ha postulado a la microbiota como factor ambiental que afecta la predisposición hacia la obesidad <sup>(10)</sup>.

**Esquema 1.** Vista esquemática de cómo la microbiota intestinal afecta el almacenamiento de grasas del huésped <sup>(10)</sup>.



*Traducida de: Backhed F, Ding H, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101 (44):15718-23.*

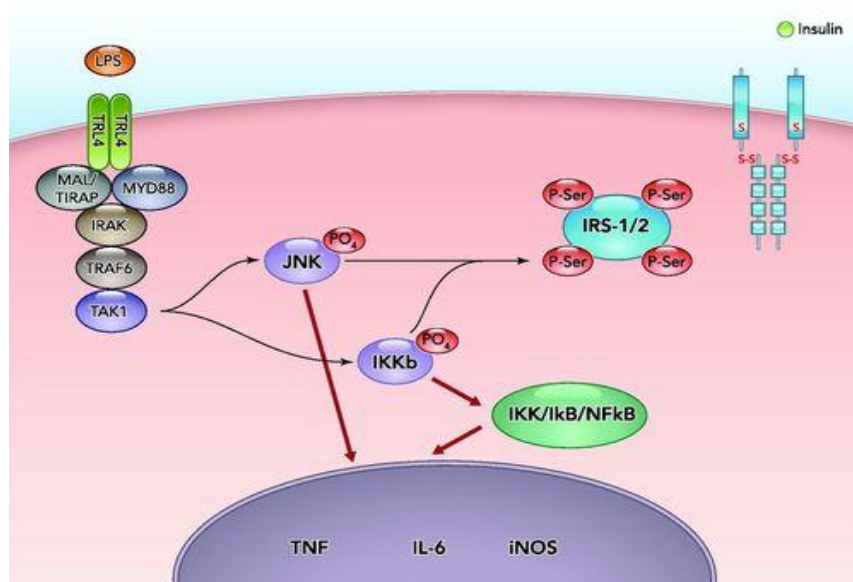
La microbiota intestinal constituye un factor ambiental determinante en el desarrollo de la obesidad. Este vínculo estaría relacionado con el reciclaje y recuperación de energía extra de los alimentos, su influencia en algunas hormonas, en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, y en la actividad inflamatoria en el organismo. Este hecho que en la prehistoria representaba una ventaja, en la actualidad va en detrimento de la salud del ser humano.

La microbiota interviene en la capacidad del organismo humano de aumentar los depósitos de energía en forma de tejido adiposo, aumentando la actividad LPL (Lipoproteinlipasa) y enzimas que favorecen la lipogénesis hepática, conduciendo a una mayor absorción de ácidos grasos y acumulación de triglicéridos en los adipocitos a través de la supresión transcripcional de un gen del epitelio intestinal

que codifica un inhibidor de LPL circulante llamado Fiaf (*Fasting-Induced Adipocyte Factor*). Fiaf es una proteína producida por la grasa marrón y blanca, hígado e intestino, que una vez secretada actúa como inhibidor de LPL (in vitro). La Fiaf sería, por lo tanto, un mediador destacado y clave en la capacidad de la microbiota para promover el almacenamiento de grasa periférica en los adipocitos del huésped, por lo que promueve la adiposidad <sup>(10)</sup>.

La obesidad es una enfermedad que se asocia con actividad inflamatoria y se vincula con la microbiota a través de la influencia que ejerce la microbiota intestinal en la inmunidad innata y adaptativa; los receptores *Toll like* (TLR) del sistema inmunitario son el punto de partida de la inmunidad, que se activa en respuesta a los estímulos microbianos o derivados de la dieta como proteínas y lípidos; e informa a las células inmunitarias para que respondan adecuadamente a estos. Se ha demostrado que tanto los lipopolisacáridos (LPS), como los ácidos grasos saturados procedentes de la dieta, pueden activar el TLR4 e inducir a la síntesis de una serie de citocinas proinflamatorias relacionadas con la resistencia a la insulina y el aumento de la adiposidad. Así mismo se ha demostrado que altos niveles séricos de LPS, con efecto endotoxémico metabólico evidente, puede ser un factor inflamatorio que causa aumento de la adiposidad <sup>(11)</sup>.

**Figura 2.** Mecanismo molecular de la resistencia a la insulina inducida por LPS <sup>(12)</sup>



Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016; 31(4): 283-293.

Un estudio realizado en animales en el que se alimentaban con una dieta alta en grasa se observó un aumento de los niveles séricos de LPS, causando endotoxemia metabólica, que se asoció con un aumento de grasa corporal y resistencia a la insulina <sup>(34)</sup>. En otro estudio se vio que la administración de LPS en ratones, producía un aumento de peso y resistencia a la insulina. Por lo que la

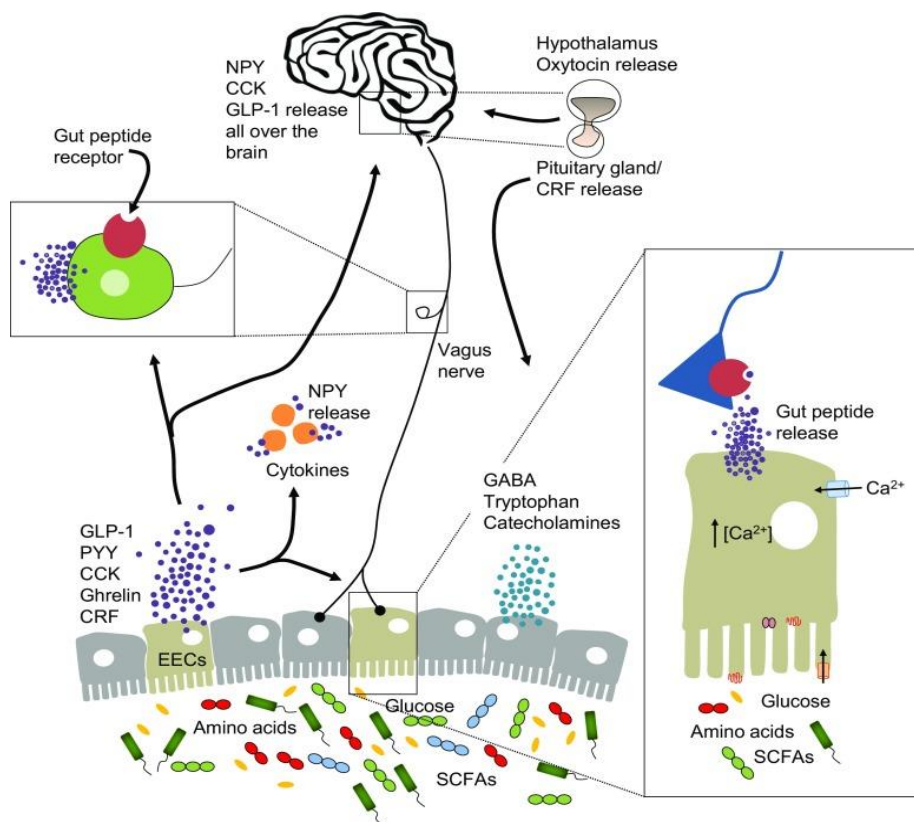
endotoxemia caracterizada por niveles altos de LPS podría asociarse a enfermedades como la obesidad y la diabetes <sup>(13)</sup>.

En cuanto a la interacción de la microbiota con las hormonas intestinales y péptidos endocrinos, mediada a través de moléculas de señalización liberadas por células enteroendocrinas especializadas en el tracto gastrointestinal, se ha encontrado que la diversidad y composición bacteriana influye en la liberación de péptidos intestinales, sin embargo los mecanismos de esta interacción no se han resuelto.

Las interacciones microbiota-péptido intestinal son de gran importancia en la regulación de la señalización intestinal-cerebral. Las concentraciones de péptidos intestinales no solo están moduladas por señales de la microbiota entérica, sino que también varían según la composición intestinal; los péptidos intestinales junto con los péptidos endocrinos son importantes reguladores de la señalización microbiota-intestino-cerebro.

Existen numerosos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede indicar al cerebro que controle procesos como la liberación de péptidos intestinales por células enteroendocrinas donde activan los receptores afines del sistema inmune y en los terminales vagos en el intestino. (Figura 3).

**Figura 3.** Principales vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro <sup>(14)</sup>



*Lach G et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Neurotherapeutics. 2018; 15 (1): 36-59.*

Las incretinas son hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos; uno de sus efectos más importantes es el estímulo de la secreción de insulina por el páncreas a través de un receptor específico de estos péptidos en las células beta; el péptido intestinal GIP es secretado por las células K intestinales tras la ingesta de macronutrientes; el GLP-1 es secretado por células L del intestino, células alfa del páncreas y en algunas áreas hipotalámicas. Estudios sugieren que el microbioma intestinal influye en la producción central y periférica de GLP-1 a través de las células L en el intestino con posibles efectos sobre el síndrome metabólico <sup>(15)</sup>.

La grelina es un péptido secretado principalmente por células del estómago y su función reguladora del apetito se logra principalmente en el cerebro (centro del núcleo arqueado y el tronco encefálico). Por lo tanto, el papel regulador de la grelina en el SNC puede verse afectado por la microbiota a través del nervio vago al núcleo del tracto solitario. Demostrando la relación de la microbiota y la grelina se ha observado que los ratones libres de gérmenes tienen niveles más bajos de grelina en plasma que los ratones convencionales. Los niveles séricos de grelina se correlacionan negativamente con la abundancia de ciertas bacterias intestinales incluidas en las cepas de *bifidobacterium* y *lactobacillus*. Además, la reducción del phyla *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en el intestino mejora la resistencia a la insulina en condiciones de una dieta alta en grasas al estimular GLP-1 <sup>(14)</sup>.

En cuanto a la composición y diversidad bacteriana se han encontrado varios estudios que coinciden en la hipótesis del vínculo entre el desequilibrio de la diversidad de la microbiota intestinal y la obesidad en la que el fenotipo obeso se caracteriza por tener un exceso de *Firmicutes* y *Proteobacterias* y una disminución de *Bacteroidetes*.

En las siguientes líneas se intentará describir algunos de los resultados obtenidos en la revisión.

Los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* son bacterias dominantes con efecto beneficioso en el intestino humano, sin embargo, cambios en las proporciones de estos dos grupos de bacterias tienen implicaciones en la salud del huésped. Un estudio realizado por Ley *et al.* (2005) muestran que la obesidad en ratones se correlaciona con un cambio en la abundancia de estas bacterias, se observó que en comparación con los ratones delgados, los animales ob/ob tienen una reducción del 50% en la abundancia de *Bacteroidetes* y un aumento proporcional de *Firmicutes*, este estudio sugiere que la obesidad afecta la diversidad de la microbiota intestinal y su manipulación intencional podría ser útil para restablecer el equilibrio energético en individuos obesos <sup>(3)</sup>.

En los estudios realizados por Turnbaugh *et al.* apoyan la hipótesis de la reducción de la diversidad en el microbioma obeso; Estudios realizados en personas obesas muestran como en el caso de los ratones que, a pesar de ingerir una dieta restrictiva, la composición de la microbiota intestinal de sujetos

obesos contenía menos *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que los sujetos control magros. con el tiempo e independientemente de la dieta (restrictiva en grasas o restrictiva en carbohidratos) las personas obesas fueron bajando de peso y la abundancia relativa de *Bacteroidetes* aumentó y la abundancia de *Firmicutes* disminuyó. Este hecho se correlacionó con la pérdida de peso, todo parece indicar que el intestino en las personas obesas tiene propiedades aun no caracterizadas que inclinan el equilibrio hacia los *Firmicutes* <sup>(16)</sup>. La microbiota intestinal entre sujetos obesos, con peso normal y otros con anorexia nerviosa y se observa la reducción de *Bacteroidetes* y un aumento significativo de *Lactobacillus* en personas que padecen obesidad <sup>(17)</sup>.

Se encontró un estudio centrado en la diferencia entre hombres y mujeres, publicado en la revista científica *PLOS ONE* en el que se estudiaba la influencia del género y el índice de masa corporal en la microbiota. En dicho estudio se observó que la abundancia de *Bacteroides* fue menor en hombres que en mujeres cuando el IMC era mayor a 33, además esta misma bacteria y dentro del mismo género, en el caso de los hombres conforme aumentaba el IMC disminuía la abundancia de *Bacteriodes*; en el caso de las mujeres no se observaron cambios en los diferentes IMC. Con sus resultados este estudio sugiere que la microbiota intestinal entre hombres y mujeres puede mostrar diferencias, que podrían deberse especialmente al grado de obesidad y podrían tener impacto en la definición de las diferencias de género en la prevalencia de enfermedades metabólicas e inflamatorias <sup>(18)</sup>.

Además, se encontró otro estudio que mostraba que la disbiosis en la obesidad se puede dar independientemente de la edad y más influenciado por la obesidad. *Kalliomaki et al* estudiaron muestras de heces que fueron recolectadas en niños de 6 y 12 meses de edad, y fueron seguidas hasta los 7 años de edad para analizar la composición de la microbiota intestinal. Se descubrió que los niños obesos a la edad de 7 años tenían menos *Bacteroidetes* que los más delgados, y los niños obesos de 6 y 12 meses tenían más *Staphylococcus aureus* que los delgados. Esta bacteria está relacionada con diversas infecciones y afecta al sistema inmune produciendo un ambiente proinflamatorio <sup>(19)</sup>.

En la obesidad se da un exceso de *Firmicutes* que expresan una gran cantidad de glucosidasas produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Este desequilibrio y excedente de AGCC representan un extra de energía que contribuye a la ganancia de peso. Un estudio muestra que *Bacteroides thetaiotamicron*, miembro de la microbiota intestinal del adulto aumenta la capacidad de obtener energía de la dieta, de lo que se podría deducir que este microorganismo puede tener un efecto importante en el desarrollo de la obesidad <sup>(20)</sup>.

*L V Hooper et al.* (2001) ya hablaban de la aportación de energía extra de esta bacteria, sus resultados colonizando ratones libres de gérmenes con *Bacteroides thetaiotaomicron*, revelaron que esta bacteria modula la expresión de genes involucrados en funciones como la absorción y la digestión de

nutrientes, y el reforzamiento de la barrera intestinal <sup>(21)</sup>. Los ácidos grasos de cadena corta son fundamentales para el ser humano ya que intervienen en diferentes reacciones con efectos importantes sobre la salud. De una parte los ácidos grasos de cadena corta son fuente de energía para los colonocitos, contribuyen al mantenimiento de la mucosa intestinal y mejoran la motilidad; por otra parte en algunos estudios se ha observado que los AGCC parecen tener efecto hipocolesterolémico y reducen los niveles de glucosa <sup>(22)</sup>, lo cual representa un importante factor de protección frente a la obesidad; sin embargo el extra de energía que aportan podría colaborar en la ganancia de peso. Este estudio abre una nueva perspectiva en la que quizás lo importante no es solo el desequilibrio general entre las bacterias más predominantes en el intestino, sino el tipo o la subespecie dentro de la propia disbiosis y en su capacidad de generar mayor cantidad de un tipo de AGCC.

Un estudio sobre la riqueza del microbioma intestinal humano y su correlación con marcadores metabólicos realizado por *Le Chatelier et al* (2013), con una muestra de 123 personas no obesas y 169 obesos, mostró que las personas con baja riqueza bacteriana exponían una mayor composición adiposa, dislipemia, resistencia a la insulina y un fenotipo más proinflamatorio en comparación con los individuos que tenían una elevada riqueza bacteriana. Se observó un aumento de *Firmicutes* y *actinobacterias* y una disminución de *Bacteroidetes* en individuos obesos; en este estudio también se abordó la hipótesis de que la variación del metagenoma intestinal define subconjuntos de individuos que tienen mayor riesgo de trastornos metabólicos en la obesidad y plantea explorar la microbiota intestinal a un nivel metagenómico más profundo para desarrollar nuevos enfoques en la prevención y en el tratamiento de enfermedades como la obesidad <sup>(23)</sup>.

En ese sentido y centrándose en la riqueza y las relaciones efectuadas en la microbiota intestinal en el estudio realizado por *Dao MC, et al.* (2016) se ha observado que en enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2 la abundancia de *Akkermansia muciniphila* disminuye. El estudio realizado en sujetos obesos y con sobrepeso sometidos a una dieta con restricción calórica, mostró que los sujetos que al inicio y al final de la intervención tenían mayor abundancia de esta bacteria, exhibieron un estado cardiometabólico más saludable, mostraron una mejoría en la sensibilidad a la insulina y mejor composición corporal que los sujetos que tenían menor abundancia de esta bacteria. Lo que indica que puede haber un rango de abundancia de *A. muciniphila* asociado a un estado de salud más saludable <sup>(24)</sup>.

Las bacterias intestinales se ocupan de degradar cierto tipo de nutrientes produciendo óxido de trimetilamina (TMAO); en personas con diabetes tipo 2 con problemas renales una disbiosis intestinal conlleva a un aumento de la concentración sérica de TMAO, lo que aumenta el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Los resultados de un estudio muestran que un déficit de *Bifidobacterium* y un alto contenido de bacterias productoras de trimetilamina como *Firmicutes* y *proteobacterias*

aumenta la concentración sérica de TMAO en sujetos enfermos con respecto a los sanos; esta alta concentración se correlaciona con una mayor expresión de factores de inflamación y un aumento en el riesgo cardiovascular en enfermos diabéticos <sup>(25)</sup>.

La mayoría de la literatura científica encontrada identifica a la microbiota intestinal como factor contribuyente en la obesidad y la diabetes tipo 2, muchos estudios apuntan al desequilibrio en el ratio de los microorganismos predominantes; los mecanismos por los cuales ocurre esta relación aún no está del todo claro; en cuanto a la metagenómica de la microbiota intestinal se están planteando nuevos enfoques en el conocimiento de la interacción de los genes y las especies del microbioma relacionado con el desarrollo de la obesidad, para prevenirla o mejorar su tratamiento.

La obesidad y la microbiota intestinal en sí mismas son bastante heterogéneas, y aunque la mayoría de la información recogida en esta revisión apoya la hipótesis del desequilibrio en el ratio de los microorganismos predominantes y la mayor capacidad de obtener energía de los alimentos, aún no se puede obtener una característica general y diferenciadora en la microbiota humana de una persona con un estado de salud normal y en el de una persona con obesidad. Un estudio realizado por *Duncan SH. et al.* (2008), en el que durante 4 semanas en sujetos obesos y no obesos se estudiaron sus microbiotas intestinales durante una dieta reducida en carbohidratos, con los resultados no pudieron encontrar ninguna relación entre el IMC y las principales proporciones bacterianas de la microbiota intestinal, por lo tanto este hallazgo no respalda la hipótesis de que las proporciones de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* tengan una función importante en la determinación de la obesidad humana <sup>(26)</sup>.

Otros estudios recientes se están especializando en identificar marcadores metagenómicos en la microbiota específicamente relacionados con la obesidad, con el objetivo de abrir nuevos caminos para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

#### **4. 2 MICROBIOTA INTESTINAL Y LA DIABETES TIPO 1.**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por una carencia en la producción de insulina como resultado de la destrucción de las células beta del páncreas (secretoras de insulina), mediada por linfocitos T; causando acumulación crónica de glucosa circulante en sangre.

En varios estudios se ha demostrado que la microbiota intestinal está involucrada en el desarrollo de la diabetes tipo 1 debido a su influencia en la respuesta inmune. Se cree que en la diabetes tipo 1 se produce un estado proinflamatorio mediado por células beta inducido por la inmunidad innata y adaptativa; así como que en la obesidad y en la diabetes tipo 2, los receptores tipo Toll (TLR) juegan un papel esencial en los procesos con microbios infecciosos. Los TLR reconocen señales moleculares



provenientes de la microbiota asociados a patógenos (PAMP); Son los responsables de inmunidad innata y adaptativa, a través de su capacidad de inducir la maduración de las células dendríticas con capacidad para activar los linfocitos T y desencadenar la respuesta inmune <sup>(27)</sup>.

Los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram negativas estimulan respuestas de la inmunidad innata, jugando un papel importante en el aumento del nivel de citocinas proinflamatorias y el deterioro de las células pancreáticas <sup>(27)</sup>. En un estudio en el que se examinaron los niveles circulantes de varios ligandos, TLR2 Y TLR4, en pacientes con diabetes tipo 1, y se compararon con los niveles en pacientes controles, se observó que los niveles de estos ligandos TLR2 y TLR4, un tipo de endotoxina, estaban elevados significativamente en pacientes con DM1 en comparación con aquellos casos controles. Esto subraya el estado proinflamatorio en la DM1 y una relación clara del efecto de las bacterias en esta enfermedad <sup>(28)</sup>.

El genoma y microbiota intestinal se ha involucrado en el desarrollo de la diabetes tipo 1; varios estudios muestran cómo las alteraciones microbianas intestinales pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad. En el estudio de *Roesch LF. et al* (2009) se identificaron las bacterias asociadas con la aparición de la diabetes tipo 1 en un sistema modelo de ratas, y en dos experimentos realizados en ratas bioreproductoras propensas a la diabetes (BB-DP) y bioreproductoras resistentes a la diabetes (BB-DR). En el experimento 1 los resultados sugieren que la cepa *Lactobacillus* puede ser más común en BB-DR que en BB-DP y que *Bacteroides* puede ser más común en BB-DP. Se observó que las comunidades bacterianas entre estos dos grupos diferían significativamente, y se verificó la mayor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en las muestras de (BB-DR). En el segundo experimento se observó que la abundancia de *Bacteroides* difirió significativamente entre los dos grupos; *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Ruminococcus* fueron los más abundantes en las muestras de BB-DP, mientras que en ratas BB-DR los más abundantes fueron *Lactobacillus*, *Bryantella*, *Bifidobacterium* y *Turicibacter*. Los mecanismos específicos de cómo la microbiota intestinal modula la enfermedad no están claros, pero está claro que los cambios en la microbiota afectan el desarrollo de diabetes autoinmune en modelos animales <sup>(29)</sup>.

Otro estudio realizado en 16 niños con diabetes tipo 1 y 16 niños sanos se observó en los niños con diabetes una disminución en el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, un decrecimiento de los niveles de *Actinobacterias* y *Firmicutes*, e incremento de *Bacteroidetes*, *Clostridium* y *Veillonella*; además de una disminución de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia coccoides/Eubacterium rectale*. En los niños con diabetes se encontró una correlación entre la cantidad de grupos bacterianos específicos y niveles de glucosa en plasma; análisis mostraron que sólo la reducción en el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se asoció con el nivel de glucosa en plasma; el nivel más alto de HbA1c se asoció con la disminución en la relación *Firmicutes a Bacteroidetes* y el aumento en el número de *Clostridium*. Este

estudio propone que los ácidos grasos de cadena corta (butirato y propionato), formados por la microbiota intestinal tienen un papel en la regulación de los niveles de hormonas intestinales como el polipéptido insulínico dependiente de glucosa, el péptido similar al glucagón 1 y la grelina, hormonas con gran influencia en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que permite que la microbiota intestinal afecte a los niveles glucémicos <sup>(30)</sup>.

En otro estudio de casos y controles se plantea que a medida que los bebés sanos se acercan a la etapa de niños pequeños, sus microbiomas se hacen más saludables y más estables, mientras que los niños afectados de estados autoinmunes desarrollan un microbioma menos diverso y menos estable. Los resultados de este estudio sugieren que el microbioma autoinmune para la diabetes tipo 1 puede ser claramente diferente del microbioma que se encuentra en niños sanos; con lo que se podrían proponer estudiar marcadores bacterianos para el diagnóstico temprano de diabetes tipo 1. Este estudio también coincide con los estudios mencionados anteriormente en la alteración de la relación de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*; se observa una disminución de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes* en el microbioma intestinal a medida que los niños se vuelven autoinmunes, mientras que en los niños sanos *Firmicutes* aumentan a medida que disminuye *Bacteroidetes*; se identificaron bacterias altamente abundantes en los microbiomas intestinales que se correlacionan negativa o positivamente con el desarrollo de autoinmunidad en niños con alto riesgo de aparición de diabetes tipo 1. Plantean dos indicadores del microbioma autoinmune, el primero con inestabilidad del microbioma autoinmune; el segundo con alta proporción de *Firmicutes* a *Bacteroidetes* en los primeros 6 meses después del nacimiento. Con esta información se podrían realizar intervenciones tempranas que puedan prevenir la autoinmunidad en los niños <sup>(31)</sup>. Por último, este estudio plantea que los cambios en la microbiota intestinal de un diabético tipo 1 se producen antes de cualquier signo sistémico de autoinmunidad de los islotes Langerhans, ocurren en edades tempranas y tienen efecto de largo alcance en el desarrollo del sistema inmune, lo que podría ser un medio a estudiar para prevenir la diabetes tipo 1 en los niños.

Apoyando la hipótesis de la disbiosis intestinal antes de la presentación de la enfermedad, en otro estudio realizado en niños se observó que los niños controles tenían niveles más altos los niveles de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium dentium* que los niños con autoinmunidad; además una comparación dentro del grupo de los niños que desarrollan DM1, los controles tenían niveles más altos de *Sterptococcus thermophiles* y *Lactococcus lactis*, y los casos de DM1 tenían niveles más altos de *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia hominis* y *Alistipes shahii* <sup>(32)</sup>. En los pacientes con DM1 aumenta la inflamación intestinal y tienen disminuida la función de barrera intestinal; la disfunción exocrina pancreática apareció en individuos de alto riesgo antes del inicio de la enfermedad <sup>(33)</sup>. Estos estudios reflejan que la microbiota intestinal, incluso antes de la diabetes tipo 1, tiene una forma única que puede usarse en la prevención de esta enfermedad.

A continuación se presenta una tabla que resume los artículos que indicaron diferencias en la composición de la microbiota en la obesidad y la diabetes tipo 2.

Sujetos del estudio	Resultados y principales observaciones	Titulo	Autores, año y referencia
Ratones (B6) y ratones WT criados convencionalmente (CONV-D), y ratones criados convencionalmente que luego se derivan a <i>Germes free (GF)</i> .	Microbiota intestinal, factor ambiental que afecta la recolección de energía de la dieta y almacenamiento de la energía del huésped.  Establecimiento del <i>Fiaf</i> como mediador predominante en la regulación microbiana del almacenamiento de grasa periférica. Aumento de tejido graso, actividad LPL, lipogénesis hepática, acumulación de AGCC.	<i>The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage</i>	Backhed F, Ding H, et al. 2004 Referencia bibliográfica N° 10
Ratones. Las madres y sus descendientes. Ratones genéticamente obesos (ob/ob). Sus hermanos magros (ob/+) Ratones de tipo salvaje +/-; y sus madres. Alimentados con una dieta rica en polisacáridos.	Obesidad se correlaciona con un cambio en la abundancia <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> . En comparación con los ratones delgados, los animales ob/ob tienen una reducción del 50% en la abundancia de <i>Bacteroidetes</i> y un aumento proporcional de <i>Firmicutes</i> ,	<i>Obesity alters gut microbial ecology.</i>	Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al.; 2005. Referencia bibliográfica N° 3
Humanos. 12 personas obesas a las que se les asignó aleatoriamente dieta baja en calorías restringida en grasas (FAT-R) o restringida en (CARB-R)	Independientemente de la dieta, la composición de la microbiota intestinal de sujetos obesos contenía menos <i>Bacteroidetes</i> y más <i>Firmicutes</i> que los sujetos control magros.	<i>Human gut microbes associated with obesity</i>	Ley RE, Turnbaugh PJ, et al. 2006. Referencia bibliográfica N° 16

Humanos. 11 personas con sobrepeso. 38 personas con obesidad. Intervención dietética con restricción calórica de 6	En enfermedades como la obesidad y la diabetes una disminución de <i>Akkermansia muciniphila</i> .	<i>Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut</i>	Dao MC, Everard A, et al. 2016. Referencia bibliográfica N° 24
---	--	--	---

semanas enriquecida con fibras y proteínas seguidas de un periodo de estabilización de peso de 6 semanas	Podría existir un rango de <i>Akkermansia muciniphila</i> asociado con un estado cardiometabólico más saludable.	<i>microbiome richness and ecology. Gut.</i>	
Humanos. 123 personas no obesas 169 personas obesas	Personas con baja riqueza bacteriana exponían en comparación con los individuos que tenían una elevada riqueza bacteriana.  Una mayor composición adiposa, dislipemia, resistencia a la insulina. Fenotipo más proinflamatorio  Se observó un aumento de <i>Firmicutes</i> y <i>actinobacterias</i> y una disminución de <i>Bacteroidetes</i> en individuos obesos.	<i>Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers.</i>	Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J. <i>et al.</i> 2013. Referencia bibliográfica N° 23
Humanos Hombres y mujeres	Abundancia de <i>Bacteroides</i> menor en hombres que en mujeres cuando el IMC era mayor a 33.  Hombres: la abundancia de <i>Bacteroides</i> disminuye conforme aumenta el IMC.  Mujeres: no se observaron cambios en <i>Bacteroides</i> en los diferentes IMC.	<i>Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass</i>	Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, et al. 2016. Referencia bibliográfica N° 18

Ratones. Ratones libres de gérmenes colonizados con <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> modula la expresión de genes involucrados en funciones como la absorción y digestión de nutrientes y reforzamiento de la barrera intestinal.	<i>Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine.</i>	Hooper LV, Wong MH, et al. 2001 Referencia bibliográfica N° 21
Humanos. Sujetos obesos y no obesos	No encontró cambios significativos en el porcentaje de <i>Bacteroides</i> en sujetos obesos.	<i>Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss.</i>	Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, et al. 2008 Referencia bibliográfica N° 26
Niños con sobrepeso y	Los niños obesos a la edad	<i>Early differences in fecal</i>	Kalliomäki M, Collado

obesidad. Estudio de seguimiento prospectivo a la edad de 7 años.	de 7 años tenían menos <i>Bacteroidetes</i> que los más delgados. Los niños obesos de 6 y 12 meses tenían más <i>Staphylococcus aureus</i> que los delgados, mayor ambiente proinflamatorio.	<i>microbiota composition in children may predict overweight.</i>	MC, et al. 2008 Referencia bibliográfica N° 19
Ratones. Ratones machos y ratones machos mutados alimentados con una dieta alta en grasas y libre de carbohidratos.	Durante la dieta alta en grasa, aumento de los niveles séricos de LPS. Aumento de grasa corporal y resistencia a la insulina.	Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance	Cani PD, Amar J, Iglesias, et al. 2007 Referencia bibliográfica N° 13

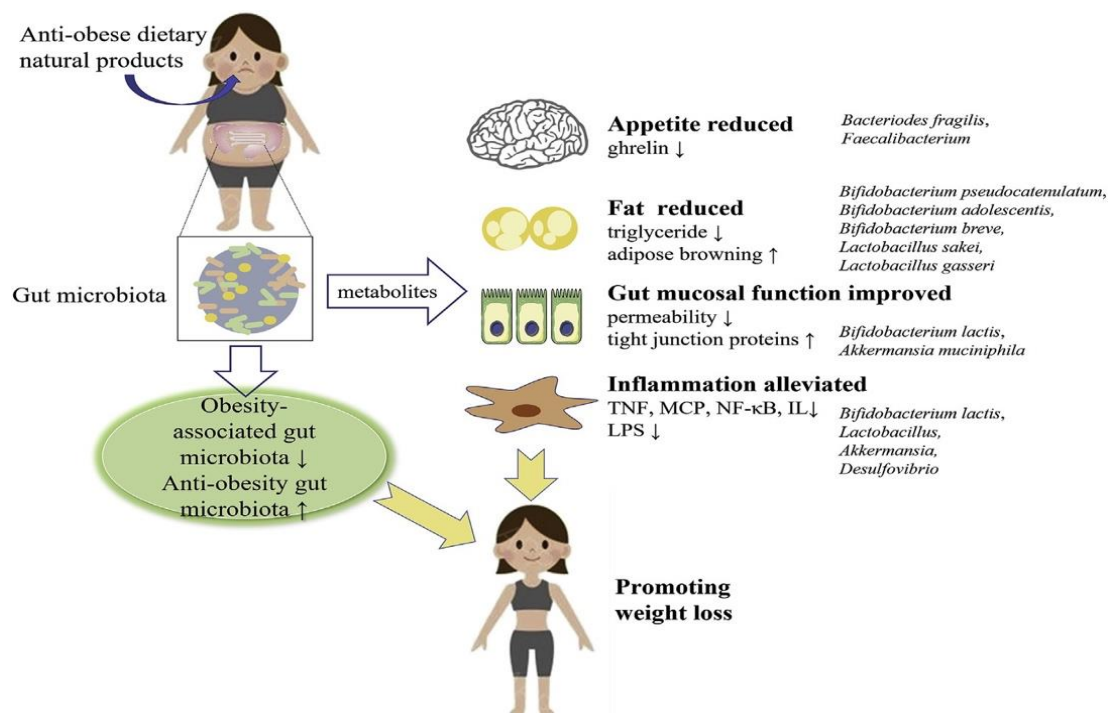
#### 4.3 PROBIÓTICOS UTILIZADOS EN LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2.

Se han realizado investigaciones en la microbiota intestinal buscando su relación con la obesidad, el sobrepeso y otras enfermedades metabólicas.

Algunas especies de probióticos han demostrado tener actividad antiobesogénica, actuando sobre la regulación de la grelina, los triglicéridos, la barrera epitelial intestinal y aliviando la inflamación. Se conocen los efectos, pero de muchos aún no se conocen exactamente los mecanismos de acción.

Los probióticos se comunican con el huésped a través de receptores de reconocimiento de patrones celulares intestinales, como los receptores de tipo Toll y los receptores similares a proteínas que modulan importantes vías de señalización clave, como el factor nuclear  $\kappa$ B y el MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), para mejorar o suprimir su activación.

Figura 4. Mecanismos fisiológicos de diferentes cepas en productos dietéticos naturales sobre la regulación de la microbiota y su influencia en la obesidad <sup>(34)</sup>.



S.-Y. Cao, C.-N. Zhao, X.-Y. Xu, G.-Y. Tang, H. Corke, R.-Y. Gan, H.-B. Li. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends in Food Science & Technology*, 92 (2019), pp. 194-204.

La relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el huésped asegura en este el desarrollo apropiado del sistema metabólico, así las alteraciones en la composición y funcionalidad de la microbiota influye en la aparición de un estado de inflamación crónica, a través de fragmentos bacterianos que llevan a endotoxemia metabólica, con el consiguiente efecto en la adiposidad y la resistencia a la insulina; además es capaz de influir en hormonas como la grelina, insulina y glucagón.

Debido a esta capacidad de la microbiota de afectar la salud metabólica del huésped, múltiples estudios han planteado a los probióticos como estrategias dietéticas con el objetivo de modular la composición microbiana hacia un perfil más saludable para mejorar, controlar o prevenir enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2. Incluso también ese está proponiendo la modulación de la microbiota a temprana edad para la prevención de la diabetes tipo 1 en niños con predisposición a la autoinmunidad.

Se han estudiado algunas especies del género *Lactobacillus* como *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. delbruekii*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum* y algunas especies de *Bifidobacterium* como *B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis*; y se ha visto que el uso de probióticos tiene efectos antiobesogénicos, disminución de lipopolisacáridos, mejora en biomarcadores de inflamación y

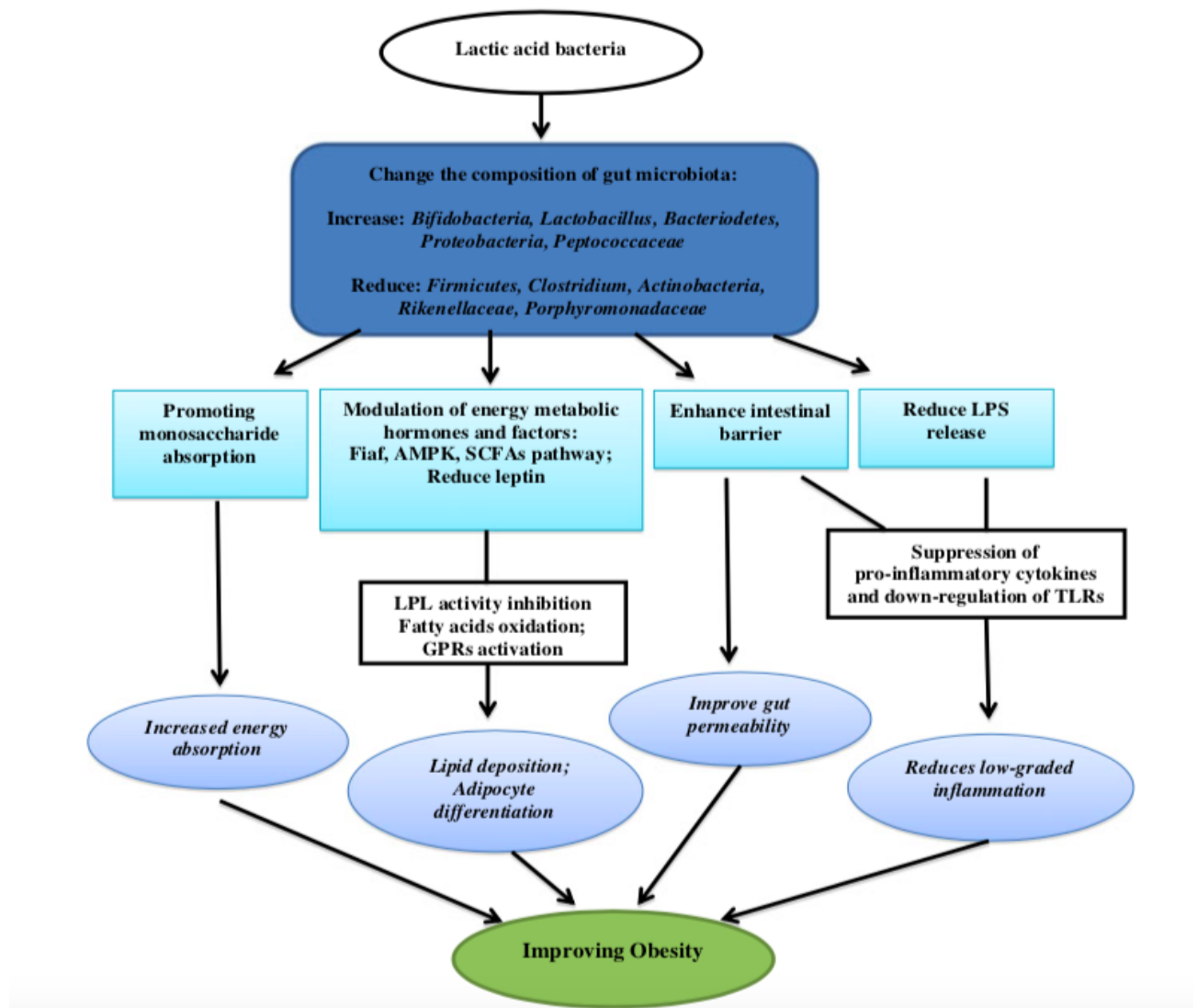
reducción de la grasa corporal entre otros efectos. A continuación, se describirán una serie de estudios relacionados con el consumo de probióticos y sus efectos sobre la salud del huésped, concretamente en el tratamiento de la obesidad.

Las bacterias ácido lácticas (LAB) han sido asociadas a múltiples efectos beneficiosos para la salud. De hecho varios estudios han proporcionado información sobre la capacidad antiobesogénica de estas bacterias, generando cambios en la microbiota intestinal hacia un perfil más saludable, mejoran la permeabilidad intestinal, influyen en el metabolismo del colesterol y contribuyen a reducir el colesterol (figura 5).

Se ha estudiado el efecto de la suplementación de *Lactobacillus acidophilus* sobre el metabolismo del colesterol en ratas inducidas a hipercolesterolemia; se demostró que en ratas la suplementación con esta bacteria puede afectar más a la desconjugación y deshidroxilación durante el metabolismo del colesterol que la asimilación del colesterol en las membranas celulares<sup>(35)</sup>.

En otro estudio realizado en ratas en el que se comparaba entre ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol y suplementadas con LAB frente a otras igualmente alimentadas pero sin suplementación, los resultados sugieren que la suplementación con LAB afecta positivamente, aumentando la abundancia de bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* y disminuyendo colonias de *Escherichia coli*; además, en general, presentaron efectos hipocolesterolémicos y especialmente *L.plantarum* puede desempeñar un papel importante en el metabolismo de las grasas, y en el tamaño de los adipocitos<sup>(36)</sup>.

Figura 5. Mecanismos reguladores de las bacterias ácido-lácticas contra la obesidad <sup>(37)</sup>



Tsai YT, Cheng PC, Pan TM. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98(1):1-10.

Este efecto en la regulación del crecimiento del tejido adiposo también se vio con la cepa *Lactobacillus gasseri* en un experimento en el que el tamaño y número de los adipocitos de ratas tuvieron una reducción significativa y disminución de las concentraciones séricas de leptina <sup>(38)</sup>. Este efecto antiobesogénico también se ha observado en un estudio en humanos en el que especialmente *L. gasseri* promovía una pérdida de peso significativa en adultos con tendencias obesas, así como en animales, efecto que en *L. plantarum* sólo era significativo en animales <sup>(39)</sup>.

Un ensayo controlado aleatorio en humanos que investigaba la regulación de la adiposidad abdominal por la cepa *L. gasseri*, mostró que la ingesta de esta especie bacteriana posee efectos significativos en la reducción sobre la grasa abdominal y visceral, el peso corporal, el IMC, las circunferencias de la



cintura y la cadera, lo que sugiere su impacto beneficioso sobre trastornos metabólicos como la obesidad <sup>(40)</sup>.

La suplementación con varias cepas también ha demostrado tener efectos sobre la composición y la diversidad de la microbiota intestinal; en un estudio en el que se suplementaba con varias cepas acompañadas de un prebiótico se estudió la mezcla de *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium lactis* e inulina en ratas macho adultas y ancianas tras 21 días de tratamiento; la mezcla indujo cambios significativamente diferentes en el número de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *enterobacterias* del estómago, intestino delgado, ciego y microflora de colon. Además, en ratas adultas se observó aumento de las concentraciones del neuropéptido Y (NPY) y el péptido YY (PYY). Para las ratas más ancianas la concentración de PYY no se modificó, mientras que NPY se redujo. Los resultados de este estudio remarcen la importancia del estado fisiológico del tracto intestinal, además de la dieta, en la regulación de algunos componentes de la microbiota intestinal <sup>(41)</sup>.

Un estudio realizado en mujeres sanas para evaluar el efecto hipocolesterolémico del yogur suplementado con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* y oligofructosa se observó un aumento significativo en la concentración de HDL y una mejora en la relación de colesterol LDL/HDL <sup>(42)</sup>. Sin embargo, otro estudio con los resultados obtenidos no apoya el efecto beneficioso de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* y oligofructosa sobre los lípidos plasmáticos en mujeres y hombres jóvenes normocolesterolémicos <sup>(43)</sup>. Otro estudio realizado en humanos que pone en duda el efecto de otro tipo de bacteria ácido láctica, mostró en sus resultados que *Lactobacillus Fermentum* no produjo cambios importantes en las fracciones lipídicas séricas, de hecho el colesterol LDL mostró una modesta tendencia a la baja pero no alcanzó significación estadística con el tiempo <sup>(44)</sup>.

Además de las bacterias ácido-lácticas, otras bacterias como *Bacteroidetes uniformis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium adolescentis* también han mostrado tener capacidad para influir en la obesidad.

En otro estudio realizado en ratones se planteaba la hipótesis de la modificación de la estructura de la microbiota intestinal con el aumento de cepas *Bacteroides*. Esto podría ayudar a restaurar la disfunción metabólica e inmune relacionada con la obesidad. Se ha evaluado el efecto de la cepa *Bacteroides uniformis* en ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasas y se ha demostrado que esta cepa tiene grandes propiedades antiinflamatoria ya que induce la producción de citosinas antiinflamatorias; la administración de *B. uniformis* redujo significativamente el aumento de peso corporal en los ratones alimentados con dieta alta en grasas; debido a la alimentación de estos ratones las concentraciones séricas de algunos parámetros bioquímicos y hormonales de relevancia

metabólica estaban alterados; después de la administración de esta cepa, se produjo una reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos, y también se redujo significativamente los niveles de glucosa en ayunas, así como las concentraciones séricas de leptina <sup>(45)</sup>. Este estudio muestra evidencia directa de los beneficios aportados por *B. uniformes* en la obesidad, sin embargo, se requieren más estudios para apoyar esta hipótesis que aclaren mejor los mecanismos de acción y proporcionen seguridad para que puedan ser usados en el tratamiento de la obesidad en humanos.

Un estudio realizado por Moya A. et al. (2015) demostró que en ratones obesos la cepa *Bifidobacterium pseudocatenulatum* posee efectos antiinflamatorios que involucran a las células B; reduce la inflamación del tejido adiposo asociado a la obesidad al reducir la infiltración de linfocitos B, mejorando el metabolismo de la glucosa y contribuyendo a la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias. También muestra capacidad para reducir los mediadores de la inmunidad innata, reduciendo la proporción de macrófagos proinflamatorios en forma suficiente como para cambiar el perfil inflamatorio del intestino y la periferia, demostrando que la señalización intestinal tiene un gran impacto en la regulación de la inflamación asociada a la obesidad <sup>(46)</sup>.

Una ingesta de grasa aumentada causa un aumento de los niveles de lipopolisacáridos, que inducen entre otros efectos, el aumento de peso del tejido adiposo, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina a nivel hepático. Un estudio realizado por Lim & Kim (2017) en el que alimentaban a ratones con una dieta rica en grasas descubrieron que la *Bifidobacterium adolescentis* inhibía en gran medida la activación del factor nuclear y la expresión del factor de necrosis tumoral en células Caco-2 estimuladas con lipopolisacáridos. Por otra parte, esta cepa logró suprimir el aumento de grasa y peso corporal, contrarrestó la resistencia a la insulina causada por una dieta alta en grasas en ratones, y además contribuyó a regular la proporción de *Proteobacterias* a *Bacteroidetes* y reducir la producción de lipopolisacáridos en el intestino <sup>(47)</sup>.

El efecto del consumo de *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* en humanos, en estudios preclínicos donde se estudiaron los biomarcadores antropométricos de adiposidad en sujetos obesos abdominales, esta cepa bacteriana disminuyó el contenido de grasa corporal, se mejoró el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y el estado antioxidante. Este estudio concluyó que la ingestión del probiótico *bifidobacterium animalis subsp. lactis* reduce los biomarcadores de adiposidad antropométrica en individuos con obesidad abdominal, especialmente en mujeres <sup>(48)</sup>.

En otro estudio en el que combinaban la acción de un probiótico (*Bifidobacterium animalis subespecie lactis*) combinado con un simbiótico (*Litesse Ultra polidextrosa*), se observó que esta suplementación aumentó la abundancia de *Akkermansia*, *Christensenellaceae* y *Methanobrevibacter*; se correlacionó positivamente con la masa corporal magra, a través de la mejora de la función intestinal, aliviando la

endotoxemia metabólica derivada de la obesidad; demostrando de este modo que el consumo de esta combinación de probiótico y simbiótico alteran la microbiota intestinal causando cambios que mejoran los marcadores relacionados con la obesidad <sup>(49)</sup>.

Un reciente estudio en pacientes con sobrepeso u obesidad, y con resistencia a la insulina, mostró que la suplementación oral con *Akkermansia muciniphila*, además de ser segura y bien tolerada, mejoraba la sensibilidad a la insulina, se reducían los niveles de los marcadores sanguíneos relevantes para la disfunción hepática y la inflamación; presentando una reducción de la insulinemia y una disminución del colesterol total en plasma, el peso, la masa grasa y la circunferencia de la cadera <sup>(50)</sup>.

Aunque hay muchos artículos de investigación tanto en animales como en humanos que evidencian el efecto de los probióticos en la obesidad y la diabetes tipo 2, en los estudios en humanos no ha sido posible detectar efectos significativos en las intervenciones con dichos probióticos.

En un estudio en 50 adolescentes con obesidad en el que se asignó al azar la suplementación con *Lactobacillus salivarius* o con placebo, diariamente y durante 12 semanas, no se observaron cambios significativos en los biomarcadores de inflamación ni en los parámetros relacionados con el síndrome metabólico, y todo ello a pesar de tenerlos aumentados al inicio de la intervención, en comparación con adolescentes de peso normal <sup>(51)</sup>.

En otro estudio (2018), también en adolescentes obesos, se suplementó con un preparado probiótico con bacterias ácido-lácticas (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*); *Bifidobacterias* (*B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*) y *estreptococos* (*S. thermophilus*). Se observó que esta suplementación no tuvo impacto significativo en la microbiota intestinal ni en la regulación del apetito, y además incluso puede inducir al aumento de la grasa; si bien, en la actualidad, se recomienda su uso para otro tipo de enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal <sup>(52)</sup>.

## 5. CONCLUSIONES

- Tras analizar los estudios sobre el vínculo entre la microbiota intestinal, la obesidad y la diabetes tipo 2 se aprecia un consenso entre autores en cuanto a la importancia de la composición, diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal como factor que influye en el desarrollo de enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2.
- Con relación a lo anterior, se ha informado en muchos casos sobre la influencia de la microbiota en hormonas como la grelina y la leptina, claves en la gestión del apetito y el peso corporal.
- En los estudios centrados en la composición bacteriana todos muestran en individuos obesos un aumento de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes*, y se plantea la existencia de una microbiota con un perfil obeso.
- La información sobre los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota a través de la fermentación de polisacáridos es un poco confusa, dado que en algunos estudios se describen como moléculas que contribuyen a la obesidad por el aporte energético que proporcionan.
- No obstante lo anterior, otros muchos autores describen efectos beneficiosos de estos AGCC sobre la mucosa intestinal y cierto efecto antiinflamatorio, lo cual representa un efecto beneficioso en la obesidad y la diabetes tipo 2, enfermedades con inflamación leve crónica.
- En los estudios en ratones se observa una clara relación benéfica al suplementar la dieta con probióticos, tanto sobre el metabolismo del colesterol, como el perfil lipídico, la composición corporal, ciertos marcadores cardiometabólicos, y mejora en el metabolismo de los carbohidratos en la diabetes tipo 2 y en la resistencia a la insulina, etc., ya sea en estudios de una sola cepa o en estudios con una combinación de cepas acompañadas de simbióticos o prebióticos
- Lo que no muestra una relación tan clara son los estudios en humanos, con resultados menos concluyentes, donde el efecto de los probióticos sobre la obesidad y la diabetes, en los estudios incluidos en esta revisión, en algunos se presentan cambios beneficiosos significativos y en otros no se observan dichos cambios.
- Para terminar, hay bastantes razones por las que en los estudios con humanos los resultados pueden variar: son necesarios más estudios, muestras más numerosas, seguimiento durante más tiempo o mejoras en los diseños de las investigaciones. Aun así los probióticos están abriendo posibilidades para el tratamiento de estas y otras enfermedades.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015. 31 (Supl. 1): 99-118.
2. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63 (9): 482-494.
3. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-5.
4. Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017. (Supl 8): 15-18.
5. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [sede web]. *World health Organization*; 01 de abril 2020; [acceso 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. González-Gallegos N, González-Torres YS, Padilla-Durán LF. Microbiota intestinal, sobrepeso y obesidad, *Revista de Salud Pública y Nutrición* 2017; 16 (3): 23-28.
7. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016; 92(1087): 286-300.
8. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [sede web]. *World health Organization*; 15 de mayo de 2020; [acceso 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
9. Burcelin R, Serino M, Chabo C et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 48, 257-273 (2011). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0333-6>
10. Bäckhed F, Ding H, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (44): 15718-23.
11. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 2009; 67: 437-42.

12. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016; 31 (4): 283-293.
13. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxaemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72.
14. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (1): 36-59.
15. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (3): 203-216.
16. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein K, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 21-8.
17. Da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (4): 1039-1048.
18. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0154090.
19. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (3): 534-538.
20. Tulika A, Sharma RK. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management, *Nutrition Reviews*, Volume 69, Issue 2, 2011: 99-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x>
21. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001; 291 (5505): 881-884.
22. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem*. 2013; 59 (4): 617-628.
23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500, 2013: 541-546.

24. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016; 65 (3): 426-436.
25. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017; 6 (9): 86.
26. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (11): 1720-1724.
27. Han H, Li Y, Fang J et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19 (4), 995.
28. Devaraj S, Dasu MR, Park SH, Jialal, I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52 (8), 1665-1668.
29. Roesch LF, Lorca GL, Casella G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J*. 2009; 3 (5): 536-548.
30. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med*. 2013; 11:46.
31. Giongo A, Gano KA, Crabb DB et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *The ISME journal*, 2011, 5 (1): 82-91.
32. Vatanen T, Franzosa E.A, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018; 562 (7728):589-594.
33. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, Cao KL, Gottlieb PA, Hill MM. Intestinal metaproteomics reveals host-microbiota interactions in subjects at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2018, (10): 2178-2186.
34. Caoa SY, Zhaoa CN, Tanga GY et al. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends in Food Science & Technology*, 92, 2019: 194-204.

35. Park YH, Kim JG, Shin YW, Kim SH, Whang KY. Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J Microbiol Biotechnol*. 2007; 17 (4): 655-662.
36. Xie N, Cui Y, Yin YN et al. Effects of two *Lactobacillus* strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:53.
37. Tsai YT, Cheng PC, Pan TM. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014; 98 (1): 1-10.
38. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr*. 2008; 99 (5): 1013-1017.
39. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis*, 53, 2012, 53 (2): 100-108.
40. Kadooka Y, Sato, M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010, 64, 636-643.
41. Lesniewska V, Rowland I, Cani PD, Neyrinck AM, Delzenne NM, Naughton PJ. Effect on components of the intestinal microflora and plasma neuropeptide levels of feeding *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium lactis*, and inulin to adult and elderly rats. *Appl Environ Microbiol*. 2006; 72 (10): 6533-6538.
42. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 (9): 843-849.
43. Greany KA, Bonorden MJ, Hamilton-Reeves JM, McMullen MH, Wangen KE, Phipps WR et al. Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62 (2): 232-237.
44. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16 (8): 531-535.



45. Gauffin CP, Santacruz A, Moya Á, Sanz, Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One* 7, 2012: e41079.
46. Moya-Pérez A, Neef A, Sanz Y. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 Reduces Obesity-Associated Inflammation by Restoring the Lymphocyte-Macrophage Balance and Gut Microbiota Structure in High-Fat Diet-Fed Mice. *PLoS ONE*, 2015, 10 (7): e0126976.
47. Lim SM, Kim DH. *Bifidobacterium adolescentis* IM38 ameliorates high-fat diet-induced colitis in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B activation and lipopolysaccharide production by gut microbiota. *Nutrition Research*, 2017, (41): 86-96.
48. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes* 2019 (43): 1863-1868.
49. Hibberd AA, Yde CC, Ziegler ML et al. Probiotic or symbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Benef Microbes*. 2019; 10 (2): 121-135.
50. Depommier C, Everard A, Druart C et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25 (7): 1096-1103.
51. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (6): 673-678.
52. Jones RB, Alderete TL, Martin AA et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Obes*. 2018; 13 (11): 705-714.